Supplemento ordinario alla «Gazzetta Ufficiale» n. 198 del 27 agosto 1986 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 27 agosto 1986** SI PUBBLICA NEL POMERIGGIO DI TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 76

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 26 giugno 1986.

Applicazione dei principi di buone pratiche di laboratorio sulle sostanze chimiche e criteri per il rilascio delle autorizzazioni previste dal decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81, art. 6.

LEGGI E DECRETI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 26 giugno 1986.

Applicazione dei principi di buone pratiche di laboratorio sulle sostanze chimiche e criteri per il rilascio delle autorizzazioni previste dal decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81, art. 6.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Vista la raccomandazione adottata nel 1983 dal Consiglio dell'OCSE relativa al mutuo riconoscimento dei principi di buona pratica di laboratorio;

Ravvisata la necessità di adottare in Italia disposizioni necessarie all'applicazione in linea generale dei principi di buona pratica di laboratorio e del controllo della loro osservanza nell'effettuazione delle prove sulle sostanze chimiche al fine di uniformarsi alle raccomandazioni soprarichiamate;

Ravvisata altresì la necessità di adottare norme circa il sistema da utilizzare nei casi previsti dalle vigenti disposizioni per la concessione delle autorizzazioni ai laboratori interessati;

Vista la legge 29 maggio 1974, n. 256;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica n. 927 del 24 novembre 1981 ed in particolare l'art. 6 ultimo comma;

Visto il parere favorevole espresso dalla commissione consultiva di cui all'art. 10 del decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81;

Decreta:

Art. 1.

Sono adottate le disposizioni riportate nell'allegato tecnico al presente decreto relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e del controllo della loro osservanza nell'effettuazione delle prove sulle sostanze chimiche.

I centri di saggio che effettuano sperimentazioni di carattere non clinico, preordinate alla produzione di dati da sottoporre comunque all'esame del Ministero della sanità e di analoghi enti governativi esteri, devono applicare i summenzionati principi di buona pratica di laboratorio per assicurare la qualità dei dati prodotti.

Art. 2.

In aggiunta a quanto stabilito dall'art. 1 i responsabili di laboratorio che intendono ottenere l'autorizzazione prevista dall'art. 6, ultimo comma, del decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81 devono inoltrare istanza al Ministero della sanità - Direzione generale dei servizi di igiene pubblica - Divisione V - Roma.

Tale istanza dovrà indicare il tipo di prove di cui agli allegati I e II del succitato decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81 che il laboratorio medesimo intende effettuare. L'istanza deve altresì essere corredata di ogni documentazione utile a stabilire l'idoneità del laboratorio stesso ad eseguire le prove per le quali si richiede la specifica autorizzazione.

È fatto altresì obbligo ai responsabili dei laboratori autorizzati di comunicare tempestivamente al Ministero della sanità ogni variazione dei dati forniti nella istanza di cui al comma 1 del presente articolo.

Art. 3.

Il Ministero della sanità d'intesa con l'Istituto superiore di sanità, procede alle necessarie verifiche secondo quanto indicato nelle linee operative riportate nell'allegato al presente decreto e nei casi previsti all'art. 2, ed in caso favorevole rilascia l'autorizzazione a mezzo di apposito decreto ministeriale.

Art. 4.

Il Ministero della sanità comunicherà periodicamente alla CEE l'elenco dei laboratori autorizzati.

Art. 5.

Il presente decreto entra in vigore il giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 26 giugno 1986

Il Ministro: DEGAN

A L L E G A T O T E C N I C O

DISPOSIZIONI PER L'APPLICAZIONE DEI PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO E DELLA VERIFICA DELLA LORO OSSERVANZA NELL'EFFETTUAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI SULLE SOSTANZE CHIMICHE.

PARTE A

PRINICPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL).

PARTE B

PROCEDURE PER LA VERIFICA DELLO STATO DI APPLICAZIONE DEI PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL).

PARTE C

LINEE GUIDA PER LE ISPEZIONI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL) E LE VERIFICHE DEGLI STUDI.

PARTE A.

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL)

SEZIONE I.

1. CAMPO D'APPLICAZIONE

Lo scopo di questi principi di BPL consiste nel promuovere lo sviluppo di dati sperimentali di buona qualità.

Questi principi devono essere applicati alle sperimentazioni tossicologiche non cliniche effettuate per valutare la sicurezza di sostanze chimiche.

2. DEFINIZIONE DI TERMINI

2.1 Buona Pratica di Laboratorio

1) La buona pratica di laboratorio riguarda il processo di organizzazione e le condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e resi noti.

2.2 Termini Relativi all'Organizzazione di un Centro di Saggio

1) Per centro di saggio si intende le persone, i locali e le unità operative necessarie per effettuare lo studio.

2) Il Direttore dello studio è la persona responsabile della conduzione generale dello studio.

3) Il programma per assicurare la qualità è un sistema di controllo interno destinato ad accertare che lo studio si svolge in conformità con i principi di laboratorio.

4) I metodi operativi standard (MOS) sono metodi scritti che descrivono il modo in cui vanno eseguiti alcune prove o alcuni lavori correnti di laboratorio, che normalmente non sono specificati in dettaglio nei programmi degli studi o nelle linee guida dei saggi.

5) Il committente è la persona/le persone o l'ente che commissiona lo studio e/o ne sostiene i costi.

2.3 Termini Relativi allo Studio

1) Lo studio consiste in un esperimento o in una serie di esperimenti in cui una sostanza in esame viene studiata allo scopo di ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza per la salute umana e per l'ambiente.

2) Il programma di studio é un documento nel quale vengono definite tutte le modalità dello studio.

3) Il metodo di saggio é una descrizione codificata del principio e delle procedure sulle quali si basa il saggio.

4) Per sistema di saggio si intende qualunque sistema animale, vegetale, microbico, cellulare, subcellulare, chimico o fisico, ovvero qualunque loro combinazione, utilizzato in uno studio.

5) Per dati grezzi si intendono tutti i resoconti e i documenti originali di laboratorio o le loro copie conformi che siano il risultato delle osservazioni e delle operazioni realizzate nell'ambito di uno studio.

6) Per reperto si intende qualunque materiale tratto da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.

2.4 Termini Relativi alla Sostanza in Esame

1) Per sostanza in esame si intende una sostanza chimica o una miscela di sostanze messa allo studio.

2) Per sostanza di riferimento (sostanza di controllo) si intende qualunque sostanza chimica diversa dalla sostanza in esame e utilizzata a fine di confronto con la sostanza in esame.

3) Per lotto si intende una quantità determinata o una partita di sostanza in esame o di riferimento prodotta in un ciclo di fabbricazione definito in modo che si possa ritenere che essa presenti un carattere uniforme.

4) Per veicolo si intende qualunque agente di cui ci si serva per mescolare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento allo scopo di facilitarne la somministrazione al sistema di saggio.

5) Per campione si intende una qualsiasi quantità della sostanza in esame o di riferimento.

SEZIONE II.

1. ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO E PERSONALE

1.1 Responsabilità della Direzione

1) La Direzione del centro di saggio dovrebbe provvedere affinché nel centro di saggio vengano rispettati i principi di buona pratica di laboratorio.

2) Essa dovrebbe almeno:

a) garantire che si disponga di personale qualificato e di impianti, attrezzature e materiali appropriati;

b) tenere un fascicolo con qualifiche, formazione, esperienza e descrizione delle mansioni di tutte le persone di livello professionale e tecnico;

c) garantire che il personale comprenda chiaramente i compiti che ha da svolgere e, se necessario, addestrarlo a detti compiti;

d) garantire che vengano prese precauzioni sanitarie e di sicurezza conformemente alle norme nazionali e/o internazionali;

e) garantire che vengano definiti e seguiti i metodi operativi standard appropriati;

f) garantire l'esistenza di un programma per assicurare la qualità unitamente al personale ad esso specificatamente destinato;

g) se del caso, concordare il programma di studio con il committente;

h) garantire che le modifiche apportate al programma di studio siano approvate e registrate;

i) conservare le copie di tutti i programmi di studio;

j) conservare uno schedario cronologico di tutti i metodi operativi standard;

k) garantire che si disponga di personale sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta di ogni studio;

l) prima dell'inizio di qualunque studio, designare come direttore dello studio una persona in possesso delle qualifiche, della formazione e dell'esperienza all'uopo richieste. Se è necessario sostituire il direttore di uno studio nel corso dello studio stesso, ciò dovrebbe essere registrato;

m) garantire che sia designata una persona come responsabile della gestione degli archivi.

1.2 Responsabilità del Direttore dello Studio

1) Il direttore dello studio é responsabile dell'esecuzione globale dello studio e della redazione della relazione pertinente.

2) Le responsabilità del direttore dello studio dovrebbero includere, fra l'altro, i seguenti compiti:

a) acconsentire al programma di studio;

b) garantire che siano seguiti i procedimenti definiti nel programma di studio e che qualunque modifica sia autorizzata e registrata unitamente alle motivazioni;

c) garantire che tutti i dati prodotti siano interamente registrati ove possibile;

d) firmare e datare la relazione finale per indicare l'accettazione di responsabilità della validità dei dati e per confermare il rispetto dei principi relativi alla buona pratica di laboratorio;

e) garantire che alla fine dello studio, il programma di studio, la relazione finale, i dati grezzi e il materiale di sostegno siano trasferiti negli archivi.

1.3 Responsabilità del Personale

1) Il personale dovrebbe conformarsi alle norme di sicurezza del lavoro. Le sostanze chimiche dovrebbero essere manipolate con la necessaria cautela finché non siano stati determinati i pericoli che esse presentano.

2) Il personale dovrebbe prendere precauzioni igieniche per ridurre al minimo il rischio a cui é esposto e per assicurare l'integrità del sistema di saggio.

3) Il personale il cui stato di salute può probabilmente avere un effetto negativo sullo studio dovrebbe essere escluso da operazioni che potrebbero influenzare lo studio.

2. PROGRAMMA PER ASSICURARE LA QUALITA'

2.1 Generalità

1) Il centro di saggio dovrebbe avere un programma scritto per assicurare la qualità dei dati e garantire che gli studi eseguiti siano conformi ai principi di buona pratica di laboratorio.

2) Il programma per assicurare la qualità dovrebbe essere affidato ad una o più persone con una buona conoscenza dei metodi di saggio, designate dalla direzione del centro e direttamente responsabili di fronte ad essa.

3) La persona o le persone suddette non dovrebbero partecipare all'effettuazione dello studio sottoposto ad assicurazione della qualità.

4) La persona o le persone suddette dovrebbero comunicare per iscritto tutte le loro osservazioni direttamente alla direzione del centro e al direttore dello studio.

2.2 Responsabilità del Personale Incaricato di Assicurare la Qualità

1) Le responsabilità del personale incaricato di assicurare la qualità dovrebbero includere, fra l'altro, i seguenti compiti:

a) accertare che il programma di studio e i metodi operativi standard siano a disposizione del personale che esegue lo studio;

b) accertare mediante ispezioni periodiche al centro di saggio e/o verifica dello studio in corso, che siano seguiti il programma di studio e i metodi operativi standard. Di tali operazioni dovrebbe essere tenuta una registrazione;

c) informare immediatamente la direzione e il direttore dello studio di qualunque deviazione non autorizzata dal programma di studio e dai metodi operativi standard;

d) esaminare le relazioni finali per confermare che i metodi, i procedimenti e le osservazioni sono descritti esattamente e che i risultati indicati riflettono con precisione i dati grezzi dello studio;

e) redigere e firmare una dichiarazione, da inserire nella relazione finale, che precisi le date in cui sono state fatte le ispezioni e quelle in cui le osservazioni sono state riportate alla direzione del centro e al direttore dello studio.

3. IMPIANTI

3.1 Generalità

1) Per dimensioni, costruzione ed ubicazione del centro di saggio dovrebbe rispondere alle esigenze dello studio, permettendo di ridurre al minimo gli inconvenienti che potrebbero alterare la validità dello studio stesso.

2) Il centro di saggio dovrebbe essere concepito in modo da permettere una sufficiente separazione delle diverse attività, per assicurare la corretta esecuzione di ogni studio.

3.2 Impianti Relativi al Sistema di Saggio

1) Il centro di saggio dovrebbe avere un numero sufficiente di locali o di zone per garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e, se necessario, l'isolamento di singoli progetti concernenti sostanze in esame che sono o si sospetta che siano pericolose per gli esseri viventi.

2) Si dovrebbe disporre di impianti adeguati per il trattamento e il controllo delle malattie degli animali, per garantire che i sistemi di saggio non subiscano un grado di deterioramento inaccettabile.

3) Si dovrebbe disporre di aree di deposito sufficienti per forniture ed attrezzature. Le aree di deposito dovrebbero essere separate da quelle in cui si trovano i sistemi di saggio ed essere adeguatamente protette dal pericolo di infestazione e contaminazione. Si dovrebbe inoltre assicurare la refrigerazione delle derrate deperibili.

3.3 Impianti per la Manipolazione delle Sostanze in Esame e di Riferimento

1) Per evitare contaminazioni o mescolanze, dovrebbero esservi locali per la ricezione e il deposito delle sostanze in esame e di riferimento distinti da quelli per mescolare le sostanze in esame con un veicolo.

2) Le aree di deposito per le sostanze in esame dovrebbero essere separate da quelle in cui trovano alloggio i sistemi di saggio e dovrebbero permettere il mantenimento della loro identità, concentrazione, purezza e stabilità ed assicurare un deposito sicuro delle sostanze pericolose.

3.4 Archivi

1) Dovrebbero essere previsti locali di archivio per il deposito e la consultazione di dati grezzi, relazioni, campioni e reperti.

3.5 Eliminazione dei Rifiuti

1) La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti dovrebbero essere effettuate in modo da non mettere a repentaglio l'integrità degli studi in corso.

2) La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti prodotti nel corso dell'effettuazione degli studi dovrebbero essere effettuate in modo conforme alle prescrizioni regolamentari in materia. Ciò dovrebbe includere adeguati provvedimenti per la raccolta, il deposito, l'eliminazione, la decontaminazione, il trasporto nonché il mantenimento delle registrazioni relative alle attività suddette.

4. APPARECCHIATURE, MATERIALI E REAGENTI

4.1 Apparecchiature

1) Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati e per il controllo dei fattori ambientali pertinenti allo studio dovrebbero essere correttamente situate, essere di concezione adeguate e avere una capacità sufficiente.

2) Le apparecchiature utilizzate per uno studio dovrebbero essere periodicamente ispezionate, pulite, sottoposte a manutenzione e tarate conformemente ai metodi operativi standard. Di tali operazioni dovrebbero essere tenute registrazioni.

4.2 Materiale

1) Le apparecchiature e i materiali utilizzati negli studi non dovrebbero interferire con i sistemi di saggio.

4.3 Reagenti

1) I reagenti dovrebbero essere etichettati, come del caso, per indicarne l'origine, la natura, la concentrazione e la stabilità; tali informazioni dovrebbero comprendere anche la data di preparazione, la prima data di scadenza e istruzioni particolari per il deposito.

5. SISTEMI DI SAGGIO

5.1 Fisici/Chimici

1) Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati chimico/fisici dovrebbero essere opportunamente ubicate, essere di concezione adeguata ed avere una capacità sufficiente.

2) Sostanze di riferimento dovrebbero essere usate per garantire l'integrità dei sistemi di saggio chimico/fisici.

5.2 Biologici

1) Al fine di garantire la qualità dei dati, dovrebbero essere create e mantenute condizioni opportune per l'alloggio, la manipolazione e la cura degli animali, dei vegetali, dei sistemi microbici, e di altri sistemi cellulari e subcellulari.

2) Tali condizioni dovrebbero essere inoltre conformi alle prescrizioni pertinenti delle normative nazionali relative all'importazione, alla raccolta, alla cura e alla utilizzazione degli animali, piante, sistemi microbici e altri sistemi cellulari e subcellulari.

3) I sistemi di saggio animali e vegetali di recente acquisizione dovrebbero essere isolati finché non sia stato valutato il loro stato di salute. Se si osserva una mortalità o una morbilità anormale, il lotto non dovrebbe essere utilizzato negli studi e, se del caso, dovrebbe essere eliminato nel rispetto delle norme umanitarie.

4) Dovrebbero essere tenute registrazioni dell'origine, data e condizioni d'arrivo.

5) I sistemi di saggio animali, vegetali, microbici e cellulari dovrebbero essere acclimatati all'ambiente di prova per un periodo sufficiente prima dell'inizio dello studio.

6) Tutte le informazioni necessarie a una identificazione corretta dei sistemi di saggio dovrebbero figurare sui loro alloggi e contenitori.

7) Dovrebbero essere registrati la diagnosi e il trattamento di qualunque malattia manifestatasi prima o nel corso dello studio.

6. SOSTANZE IN ESAME E DI RIFERIMENTO

6.1 Ricezione, Manipolazione, Campionamento e Deposito

1) Dovrebbero essere tenute registrazioni in cui riportare la caratterizzazione della sostanza, la data di ricezione e i quantitativi ricevuti e utilizzati negli studi.

2) Dovrebbero essere adottati metodi di manipolazione, campionamento e deposito che assicurino per quanto possibile l'omogeneità e la stabilità e che impediscano contaminazioni o mescolanze.

3) Il contenitore o i contenitori di deposito dovrebbero recare informazioni per la identificazione, la prima data di scadenza e le istruzioni particolari per il deposito.

6.2 Caratterizzazione

1) Ogni sostanza in esame e di riferimento dovrebbe essere opportunamente identificata (ad esempio con un codice, con il numero CAS - (Numero del Registro "Chemical Abstract" - o con il nome).

2) Per ogni studio si dovrebbe conoscere l'identità delle sostanze in esame o di riferimento, e in particolare il numero di lotto, la purezza, la composizione, la concentrazione, o altre caratteristiche che permettano di definire in modo appropriato ciascun lotto.

3) Per ogni studio si dovrebbe conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di deposito.

4) Per ogni studio si dovrebbe conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di saggio.

5) Se la sostanza in esame viene somministrata in un veicolo, si dovrebbero definire i metodi operativi standard per verificare l'omogeneità e la stabilità della sostanza in esame in tale veicolo.

6) Per gli studi in cui la durata del saggio della sostanza in esame é superiore a quattro settimane, dóvrebbe essere conservato un campione di ciascun lotto della sostanza in esame per scopi di verifica, a posteriori, particolarmente della stabilità.

7. METODI OPERATIVI STANDARD

7.1 Generalità

1) Un centro di saggio dovrebbe avere metodi operativi standard scritti approvati dalla direzione, i quali mirano a garantire la qualità e l'integrità dei dati ottenuti nel corso dello studio.

2) Ciascuna sezione distinta del laboratorio dovrebbe disporre prontamente dei metodi operativi standard relativi ai lavori che vi si svolgono. Testi, articoli e manuali pubblicati possono essere utilizzati come complementi a tali metodi operativi standard.

7.2 Applicazione

1) Si dovrebbe disporre di metodi operativi standard, fra le altre, anche per le categorie di attività di laboratorio qui sotto indicate. Le operazioni particolari menzionate sotto ciascuna rubrica valgono come esempio.

a) Sostanze in esame e di riferimento

Ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionamento e deposito.

b) Apparecchiature e reagenti

Utilizzazione, manutenzione, pulitura, taratura delle apparecchiature di misura dell'attrezzatura per il controllo ambientale; preparazione di reagenti.

c) Mantenimento di registri, redazione di relazioni, deposito e consultazione

Codificazione di studi, raccolta di dati, redazione di relazioni, sistemi di elencazione, trattamento dei dati, compreso l'impiego di

sistemi di elaborazione elettronica dei dati.

d) Sistemi di saggio (se del caso)

i) preparazione del locale e condizioni ambientali per il sistema di saggio.

ii) metodi di ricezione, trasferimento, corretta collocazione, caratterizzazione, identificazione e mantenimento del sistema di saggio.

iii) preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e alla fine dello studio.

iv) manipolazione di individui del sistema di saggio trovati moribondi o morti nel corso dello studio.

v) raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, comprese la necropsia e l'istopatologia.

e) Metodi per assicurare la qualità

Attività del personale incaricato di assicurare la qualità nel corso dell'esecuzione e della descrizione delle verifiche degli studi, delle ispezioni e degli esami delle relazioni finali dello studio.

f) Precauzioni di igiene e sicurezza

Conformi alla normativa o alle linee guida nazionali e/o internazionali.

8. ESECUZIONE DELLO STUDIO

8.1 Programma di Studio

1) Prima dell'inizio di ogni studio dovrebbe essere redatto un programma scritto dello stesso.

2) Il programma dello studio dovrebbe essere conservato come uno dei dati grezzi.

3) Tutti i cambiamenti, le modifiche o revisioni del programma dello studio, nella forma approvata dal direttore dello studio, compresa la(e) relativa(e) giustificazione(i), dovrebbero essere registrati, firmati e datati dal direttore dello studio, e conservati con il programma dello studio.

8.2 Contenuto del Programma dello Studio

Il programma di studio dovrebbe contenere, fra l'altro, le seguenti informazioni:

1) Identificazione dello studio, delle sostanze in esame e di riferimento

a) un titolo descrittivo;

b) una dichiarazione che esponga la natura e lo scopo dello studio;

c) l'identificazione della sostanza in esame con un codice o con il nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);

d) la sostanza di riferimento da utilizzare;

2) Informazioni relative al committente e al centro di saggio

a) nome e indirizzo del committente;

b) nome e indirizzo del centro di saggio;

c) nome e indirizzo del direttore dello studio.

3) Date

a) la data di approvazione del programma dello studio mediante firma del direttore dello studio e, se del caso, del committente e/o della direzione del centro di saggio;

b) le date proposte per l'inizio e il completamento dello studio.

4) Metodi di saggio

a) indicazione del metodo di saggio da utilizzare.

5) Punti particolari (se del caso)

a) giustificazione della scelta del sistema di saggio;

b) caratterizzazione del sistema di saggio come specie, razza, varietà, origine, numero, gamma di peso, sesso, età ed altre informazioni pertinenti;

c) il metodo di somministrazione ed il motivo che ha condotto alla sua scelta;

d) i livelli di dose e/o le concentrazioni, la frequenza e la durata della somministrazione;

e) informazioni dettagliate sulla programmazione dell'esperimento, compresa una descrizione dello svolgimento cronologico dello studio, di tutti i metodi, i materiali e le condizioni,

del tipo e della frequenza delle analisi, delle misurazioni, delle osservazioni e degli esami da eseguire.

6) Registrazioni

a) un elenco delle registrazioni da conservare.

8.3 Esecuzione dello Studio

1) Ogni studio dovrebbe avere un contrassegno specifico. Tutti gli elementi relativi ad uno studio dovrebbero recare tale contrassegno.

2) Lo studio dovrebbe essere eseguito in conformità con il programma di studio.

3) Tutti i dati ottenuti durante l'esecuzione dello studio dovrebbero essere registrati direttamente, in modo rapido, preciso e leggibile dalla persona che rileva i dati. Tali registrazioni dovrebbero essere firmate o parafate o datate.

4) Ogni modifica apportata ai dati grezzi dovrebbe essere effettuata in modo da non celare la versione precedente; si dovrebbe indicare la motivazione, se necessaria, della modifica e contrassegnarla con la data e la firma della persona che procede alla modifica stessa.

5) I dati prodotti direttamente come dati in ingresso al calcolatore dovrebbero essere identificati al momento della loro immissione dalla/e persona/e responsabile/i della loro registrazione diretta. Le correzioni dovrebbero essere registrate a parte, insieme con i motivi del cambiamento, con la data e il nome della persona che ha proceduto alla modifica.

9. REDAZIONE DELLA RELAZIONE SUI RISULTATI DELLO STUDIO

9.1 Generalità

1) Una relazione finale sullo studio dovrebbe essere preparata.

2) E' raccomandata l'utilizzazione delle unità internazionali standard.

3) La relazione finale dovrebbe essere firmata e datata dal direttore dello studio.

4) Se nella relazione finale sono inserite relazioni dei ricercatori principali delle discipline cui si é fatto ricorso nello studio,

dette relazioni dovrebbero essere da loro firmate e datate.

5) Le correzioni e le aggiunte apportate alla relazione finale dovrebbero presentarsi in forma di emendamento. Quest'ultimo dovrebbe precisare chiaramente il motivo delle correzioni o delle aggiunte e dovrebbe essere firmato e datato dal direttore dello studio e dal ricercatore principale di ciascuna disciplina in causa.

9.2 Contenuto della Relazione Finale

La relazione finale dovrebbe comprendere, fra le altre, le seguenti informazioni:

1) Identificazione dello studio, delle sostanze in esame e di riferimento
   a) un titolo descrittivo;
   b) l'identificazione della sostanza in esame con un codice o con il suo nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);
   c) l'identificazione della sostanza di riferimento con il suo nome chimico;
   d) la caratterizzazione della sostanza in esame, in particolare, purezza, stabilità ed omogeneità.
2) Informazioni relative al centro di saggio
   a) nome e indirizzo;
   b) nome del direttore dello studio;
   c) nome di altri membri principali del personale che hanno fornito relazioni di cui si é tenuto conto nella relazione finale.
3) Date
   a) data di inizio e completamento dello studio.
4) Dichiarazione
   a) una dichiarazione sull'assicurazione di qualità che certifichi le date in cui sono state effettuate le ispezioni e le date in cui sono state comunicate osservazioni alla direzione del centro e al direttore dello studio.
5) Descrizione dei materiali e dei metodi di saggio
   a) descrizione dei metodi e dei materiali utilizzati;
   b) indicazione del metodo di saggio utilizzato.

6) Risultati

a) un riassunto dei risultati;

b) tutte le informazioni e i dati richiesti nel programma di studio;

c) una esposizione dei risultati comprendente i calcoli e i metodi statistici;

d) una valutazione e discussione dei risultati e, se del caso, le conclusioni.

7) Deposito

a) il luogo in cui debbono essere depositati tutti i campioni, i reperti, i dati grezzi e la relazione finale.

10. DEPOSITO E CONSERVAZIONE DEI REGISTRI E DEI MATERIALI

10.1 Deposito e Consultazione

1) Gli archivi dovrebbero essere pianificati ed attrezzati per la sistemazione e il deposito, in condizioni di sicurezza, di quanto segue:

a) i programmai di studio;

b) i dati grezzi;

c) le relazioni finali;

d) le relazioni sulle ispezioni dei laboratori e sulle verifiche degli studi effettuate conformemente al programma per assicurare la qualità;

e) campioni e reperti.

2) Il materiale conservato negli archivi dovrebbe essere catalogato in modo da facilitarne un deposito ordinato e la rapida consultazione.

3) Dovrebbe avere accesso agli archivi soltanto il personale autorizzato dalla direzione del centro. L'entrata e l'uscita del materiale dagli archivi dovrebbero essere debitamente registrate.

10.2 Conservazione

1) Il seguente materiale dovrebbe essere conservato per 10 anni:

a) il programma di studio, i dati grezzi, i campioni, i reperti e la relazione finale su ciascuno studio;

b) i resoconti di tutte le ispezioni e di tutte le verifiche di studi effettuate come parte del programma per assicurare la qualità;

c) un riassunto delle modifiche, della formazione, dell'esperienza e delle descrizioni delle mansioni del personale;

d) i resoconti e le relazioni relative alla manutenzione e alla taratura delle apparecchiature;

e) il fascicolo cronologico dei metodi operativi standard.

2) I campioni e i reperti dovrebbero essere conservati soltanto finché la qualità della preparazione ne consente una valutazione.

3) Se un centro di saggio o un centro di archiviazione a contratto cessa la sua attività senza avere successori legali, l'archivio dovrebbe passare agli archivi del(i) committente(i) dello studio (degli studi).

PARTE B.

PROCEDURE PER LA VERIFICA DELLO STATO DI APPLICAZIONE DEI PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL).

La verifica dello stato di applicazione dei principi di BPL da parte dei centri di saggio che svolgono sperimentazioni tossicologiche non cliniche per valutare la sicurezza di sostanze chimiche avviene mediante ispezioni dei centri di saggio e verifiche di specifici studi.

Una ispezione é un esame in loco del centro di saggio e delle sue procedure di lavoro per determinare se essi siano in accordo con i principi di BPL. Una verifica di uno studio consiste principalmente nel confronto dei dati grezzi e registrazioni associate con la relazione di uno specifico studio. Lo scopo della verifica é quello di accertare l'accurata registrazione dei dati nella relazione e di determinare se lo studio in esame sia stato effettuato secondo il programma di studio e i metodi operativi standard. Le ispezioni hanno carattere periodico. Inoltre, ispezioni ad hoc potranno avere luogo per motivi specifici. Esse saranno svolte da funzionari statali esperti nel settore della tossicologia appositamente addestrati; gli ispettori opereranno secondo le linee guida descritte nella parte C del presente allegato. Gli stessi funzionari, inoltre, prepareranno un rapporto scritto concernente tutti gli aspetti delle osservazioni formulate. Tale rapporto sarà trasmesso entro 60 giorni dal termine dell'ispezione al Ministero della Sanità, D.G.S.I.P. all'Istituto Superiore di Sanità e al centro di saggio ispezionato. Eventuali controdeduzioni scritte al rapporto dei funzionari ispettivi potranno essere fatte pervenire da parte del centro di saggio ispezionato al Ministero della Sanità, D.G.S.I.P. e all'Istituto Superiore di Sanità entro 60 giorni dalla ricezione del rapporto.

Le informazioni di interesse commerciale che dovessero venire a conoscenza dei funzionari ispettivi nel corso di ispezioni e che siano indicate come confidenziali dal centro di saggio, saranno trattate come tali e non diffuse ad altre persone che non siano quelle appartenenti all'ufficio competente dell'amministrazione sanitaria.

PARTE C.

LINEE GUIDA PER LE ISPEZIONI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO E LE VERIFICHE DEGLI STUDI.

1. INTRODUZIONE

La verifica dello stato di applicazione dei principi di BPL da parte dei centri di saggio che effettuano sperimentazioni tossicologiche non cliniche intese a valutare la sicurezza di sostanze chimiche , avviene mediante ispezioni dei centri medesimi e controlli di specifici studi.

2. DEFINIZIONE DEI TERMINI

A questo documento si applica la terminologia definita nel documento sui principi di BPL (vedere parte A del presente Allegato). Inoltre valgano le seguenti definizioni.

Ispezione indica un esame in loco del centro di saggio e delle sue procedure, allo scopo di verificare la conformità ai principi di BPL.

Rapporto ispettivo indica il rapporto che viene redatto dopo l'ispezione e che evidenzia le aree di conformità e qualsiasi irregolarità riscontrata nel centro di saggio e/o nello studio sottoposto a verifica.

Ispettore indica la persona che effettua l'ispezione del laboratorio e/o la verifica dello studio in rappresentanza dell'Autorità nazionale.

Verifica dello studio indica il confronto dei dati grezzi e delle registrazioni associate con la relazione finale o intermedia allo scopo di determinare se lo studio sia stato eseguito in conformità con il programma di studio ed i metodi operativi standard.

Controllare significa "esaminare criticamente o verificare".

3. PROCEDURE PRE-ISPETTIVE

Prima di visitare il centro di saggio, l'ispettore dovrebbe acquisire ogni informazione pertinente disponibile sull'oggetto dell'ispezione. Tale informazione potrebbe includere i rapporti di precedenti ispezioni, la descrizione del centro di saggio, i

programmi di studio o le relazioni sugli studi. Il centro di saggio da ispezionarsi viene di solito informato della visita programmata con un certo anticipo, allo scopo di assicurare che il personale richiesto e le registrazioni pertinenti siano disponibili.

4. PROCEDURE ISPETTIVE E DI VERIFICA DEGLI STUDI

L'ispettore dovrebbe, nel prendere contatto con i rappresentanti autorizzati del centro di saggio, discutere brevemente con loro lo scopo e la natura della ispezione e/o della verifica dello studio. L'ispettore dovrebbe chiedere l'accesso ad ogni documento od altra informazione pertinente, quali programmi di studio, metodi operativi standard, relazioni sugli studi, e dati grezzi che sono necessari per completare l'ispezione e/o la verifica di uno studio. Una ispezione completa dovrebbe coprire gli aspetti specifici seguenti, mentre per una verifica di uno studio solo gli aspetti appropriati dovrebbero essere coperti.

4.1 Organizzazione del Centro di Saggio e Personale

Scopo: Controllare che l'organizzazione del centro di saggio sia rispondente ai principi di BPL e valutare se il centro di saggio abbia un adeguato numero di personale qualificato.

(1) Controllare la struttura organizzativa del centro di saggio inclusa l'identificazione e la qualificazione delle persone che svolgono il ruolo di Direttore degli studi.

(2) Controllare l'esistenza di programmi di addestramento per il personale, sia sul luogo di lavoro che fuori.

(3) Per gli studi (in corso o completati) selezionati per l'ispezione e/o la verifica:

(a) Ottenere i nomi, le descrizioni delle mansioni e i riassunti dell'addestramento e l'esperienza di selezionati operatori impegnati nello studio, quali i Direttori di studio e gli Operatori Scientifici Principali;

(b) Tentare di determinare se selezionate persone partecipanti allo studio abbiano avuto il tempo necessario per realizzare i compiti previsti nel programma di studio.

4.2 Programma per Assicurare la Qualità

Scopo: Controllare il meccanismo mediante il quale la direzione del centro di saggio si assicura che gli studi sono condotti in conformità con i principi di BPL.

(1) Controllare che un programma di assicurazione della qualità sia in atto.

(2) Intervistare il personale addetto al programma di assicurazione della qualità per ottenere informazioni sulle modalità secondo le quali le ispezioni e/o verifiche di studi sono programmate ed effettuate e sapere da chi esso dipenda.

4.3 Impianti

Scopo: Controllare che gli impianti siano tali da consentire una conduzione degli studi in conformità ai principi di BPL.

(1) Controllare che la grandezza e la progettazione del centro di saggio siano rispondenti al tipo di studi ivi effettuati.

(2) Controllare le procedure di controllo e monitoraggio ambientale in aree importanti quali i locali dove si trovano animali, quelli dove viene conservata la sostanza in esame e i laboratori.

(3) Controllare la pulizia al momento degli impianti e l'uso appropriato delle procedure per il controllo dei parassiti.

(4) Controllare che nei locali adibiti a più funzioni vi sia una separazione tra le funzioni medesime qualora queste la richiedano.

4.4 Apparecchiature, Materiali e Reagenti

Scopo: Controllare che il centro di saggio disponga di un

numero sufficiente di apparecchiature opportunamente situate e di capacità adeguata da soddisfare i requisiti dei saggi effettuati e che i materiali ed i reagenti siano correttamente etichettati, usati e conservati.

(1) Controllare lo stato generale e la pulizia delle apparecchiature.

(2) Controllare le registrazioni del funzionamento, manutenzione, standardizzazione e taratura delle apparecchiature.

(3) Controllare che i reagenti siano correttamente etichettati e conservati.

(4) Controllare che le apparecchiature e i materiali usati non abbiano interferito con il sistema di saggio.

4.5 Sistemi di Saggio

Scopo: Controllare che i sistemi di saggio (animali, vegetali, microbici, cellulari, sub-cellulari, chimici o fisici) siano adeguatamente sistemati e controllati.

Fisici/chimici

Controllare in conformità con la sezione 4.4. Determinare se sostanze di riferimento furono utilizzate.

Biologici

(1) Controllare che il sistema di saggio sia come specificato nel programma dello studio.

(2) Controllare le registrazioni della ricezione, trattamento alloggiamento e cura dei sistemi di saggio.

(3) Controllare che vi siano misure in atto per la valutazione dello stato di salute dei sistemi di saggio animali e vegetali e per il loro isolamento, se necessario.

(4) Controllare che siano tenute registrazioni scritte dell'esame, della quarantena, della morbilità, della mortalità, della diagnosi e del trattamento dei sistemi di saggio animali e vegetali.

(5) Controllare che i sistemi di saggio siano idoneamente identificati.

(6) Controllare che l'ambiente sia come specificato nel programma di studio o nei metodi operativi standard, quali alloggiamento, temperatura, umidità e cicli di luce/buio.

(7) Controllare che vi siano misure in atto per l'appropriata eliminazione del sistema di saggio.

4.6 Sostanze in Esame e di Riferimento

Scopo: Controllare che le procedure stabilite, per assicurare l'identità, quantità e composizione delle sostanze in esame e di riferimento somministrate al sistema di saggio, siano conformi al programma di studio.

(1) Controllare che vi siano procedure per la ricezione, trattamento, campionamento, e conservazione della sostanza in esame e di riferimento.

(2) Controllare che vi siano procedure per determinare l'identità, la purezza, la composizione, la stabilità e la prevenzione della contaminazione della sostanza in esame e di riferimento, quando del caso.

(3) Controllare l'etichettatura della sostanza in esame e di riferimento, e che registrazioni siano tenute delle loro composizioni, caratterizzazioni, concentrazioni e stabilità, per quanto del caso.

(4) Controllare che vi siano procedure per determinare l'omogeneità e la stabilità di miscele contenenti le sostanze in esame e di riferimento, quando del caso.

(5) Controllare l'etichettatura di miscele contenenti le sostanze in esame o di riferimento, e che registrazioni siano mantenute dell'omogeneità e stabilità, per quanto applicabile.

(6) Controllare che per ogni lotto delle sostanze in esame siano stati prelevati campioni per scopi analitici e che essi siano stati conservati quando il saggio ha avuto una durata maggiore di 4 settimane.

4.7 Metodi Operativi Standard

Scopo: Controllare che il centro di saggio possegga metodi operativi standard correlati ai saggi effettuati.

(1) Controllare che ciascuna unità di laboratorio abbia immediatamente disponibili i metodi operativi standard pertinenti.

(2) Controllare che i metodi operativi siano disponibili, fra l'altro, per le seguenti attività:

(a) Ricezione, identificazione, etichettaggio, trattamento, campionamento e conservazione delle sostanze in esame e di riferimento.

(b) Manutenzione, pulizia, taratura delle apparecchiature di misurazione e del dispositivo di controllo ambientale, e preparazione dei reagenti.

(c) Mantenimento delle registrazioni, preparazione delle relazioni, conservazione e loro consultazione.

(d) Preparazione e controllo ambientale di aree che contengono il sistema di saggio.

(e) Ricezione, trasferimento, locazione, caratterizzazione, identificazione e cura dei sistemi di saggio.

(f) Trattamento dei sistemi di saggio prima, durante e alla fine dello studio.

(g) Trattamento ed eliminazione dei sistemi di saggio.

(h) Uso di agenti per il controllo di parassiti e per la pulizia.

(i) Funzionamento del programma per assicurare la qualità.

(3) Controllare che qualsiasi variazione nei metodi operativi standard sia autorizzata e datata.

4.8 Esecuzione dello Studio

Scopo: Controllare che il programma dello studio e l'esecuzione dello studio siano conformi ai principi di BPL.

(1) Controllare che esistano programmi scritti degli studi e che essi includano gli elementi specificati nella sezione 8.2 dei principi di BPL (parte A del presente Allegato).

(2) Controllare che le informazioni relative al committente dello studio e al centro di saggio, incluse le firme e le date di approvazione, siano registrate.

(3) Controllare che gli emendamenti ai programmi di studio siano firmati e datati.

(4) Controllare che le misurazioni, osservazioni ed esami siano in conformità con il programma di studio e i metodi operativi standard.

(5) Controllare che le registrazioni dei dati grezzi e qualsiasi loro cambiamento siano fatti in conformità con i principi di BPL.

(6) Verificare i risultati presentati nelle relazioni dello studio (intermedia o finale) per coerenza e completezza per determinare che essi riflettano correttamente i dati grezzi.

(7) Controllare che qualsiasi evento imprevisto registrato nei dati grezzi sia valutato.

4.9 Redazione della Relazione sui Risultati dello Studio

Scopo: Controllare che il rapporto finale sia stato redatto in conformità con i principi di BPL.

(1) Controllare che quando un rapporto finale é disponibile esso sia firmato e datato dal personale responsabile.

(2) Controllare che gli emendamenti siano stati effettuati dal personale responsabile.

(3) Controllare che una dichiarazione di assicurazione della qualità sia stata inclusa nel rapporto finale e che essa sia stata firmata e datata.

(4) Controllare che il rapporto finale elenchi la collocazione di tutti i campioni, reperti e dati grezzi.

4.10 Deposito e Conservazione dei Registri e dei Materiali

Scopo: Controllare che misure siano in atto per il deposito e la conservazione delle registrazioni e dei materiali.

(1) Controllare che esistano archivi per la conservazione dei programmi di studio, dati grezzi, rapporti finali, campioni e reperti.

(2) Controllare la procedura per consultare i materiali archiviati.

(3) Controllare la procedura mediante la quale l'accesso é limitato al personale autorizzato.

(4) Controllare che le registrazioni e i materiali siano conservati per il periodo di tempo richiesto, come appropriato.

5. COMPLETAMENTO DELL'ISPEZIONE

La visita ispettiva termina con una consultazione tra l'ispettore e i rappresentanti del centro di saggio. Lo scopo della consultazione é quello di discutere le osservazioni formulate durante l'ispezione.

5.2 Rapporto Ispettivo

I risultati della visita ispettiva prenderanno la veste di un rapporto scritto che coprirà tutti gli aspetti delle osservazioni dell'ispettore. Il formato del rapporto dovrebbe essere parallelo alla sequenza dei soggetti presenti nel documento sui principi di BPL e nel presente documento.

86A5447

GIUSEPPE MARZIALE, *direttore*

DINO EGIDIO MARTINA, *redattore*
FRANCESCO NOCITA, *vice redattore*

(7651858) Roma, 1986 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

(c. m. 411200861980)

L. 1.200